

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o 710

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-Thérèse ZELLER-GAUTHEROT

de la Faculté de Paris.

Licenciée ès-sciences.

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris.

Diplômée de l'Institut d'Hygiène.

Née le 19 Janvier 1909, à Ceffonds (Haute-Marne).

Contribution à l'Etude Pharmacologique
de l'Ephédrine
Son Action sur la Respiration

Président : M. Léon BINET, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

015



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-Thérèse ZELLER-GAUTHEROT

de la Faculté de Paris.

Licenciée ès-sciences.

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris.

Diplômée de l'Institut d'Hygiène.

Née le 19 Janvier 1909, à Ceffonds (Haute-Marne).

Contribution à l'Etude Pharmacologique
de l'Ephédrine
Son Action sur la Respiration

Président : M. Léon BINET, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LOEPER.
Clinique des maladies des enfants	CARNOT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLERC.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Marcel LABBE.
Clinique des maladies du système nerveux	LEREBoullet.
Clinique des maladies infectieuses	NOBÉCOURT.
Clinique chirurgicale	H. CLAUDE.
Clinique ophtalmologique	GOUGEROT.
Clinique urologique	GUILLAIN.
Clinique d'accouchements	LEMIERRE.
Clinique gynécologique	CUNEO.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GOSSET.
Clinique thérapeutique médicale	GRÉGOIRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LENORMANT.
Clinique thérapeutique chirurgicale	TERRIEN.
Clinique propédeutique	MARION.
Clinique de la Tuberculose	COUVELAIRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	JEANNIN.
Clinique cardiologie	LEVY-SOLAL.
Clinique d'Assistance médico-sociale	MOCQUOT.
Professeurs sans chaire	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	Maurice VILLIARET.
	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BULLIARD Histologie.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HAGU'ENAU.... Pathologie médicale.
COSTE Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.

MM.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LÉRY-RADOT.
 SEZARY. } Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUENU.
 VELTER. } Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR CHARLES THEVENIN

Dont la science, la grandeur d'âme et la bonté — recueillies et perpétuées par son fils — ont animé, pendant quarante années d'exercice dans la campagne Haut-Marnaise, un inlassable don de soi et un constant dévouement.

A MON PETIT GUY

Dont le sourire trop tôt éteint et le doux visage à peine entrevu m'ont soutenue en ces pages...

A MON MARI

Avec toute mon affection en profonde union de pensée et d'espérance.

A MES CHERS PARENTS

Avec la tendre reconnaissance que m'inspirent la sollicitude dont ils m'ont entourée et les multiples délicatesses dont ma formation leur est redevable.

A MES GRAND MÈRES

Pour les leçons d'énergie et d'affection que me donnent, aujourd'hui encore, leurs dix-huit lustres largement accomplis.

A MA SŒUR

Que l'avenir lui réserve tout le bonheur que mon affection lui souhaite.

A TOUS LES MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Necker.

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui a bien voulu me confier le sujet de ce travail.

En témoignage de ma profonde gratitude pour l'accueil si bienveillant qu'il m'a toujours réservé en son laboratoire et pour la formation clinique et physiologique qu'il m'a prodiguée au cours de mes années d'Externat.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour le très grand honneur qu'il me fait en acceptant la Présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M.-V. STRUMZA

*Dont les conseils éclairés et la grande
bienveillance m'ont guidée dans toute la
technique de ce travail.*

*En sincère et très cordiale reconnais-
sance.*

A MONSIEUR H. BESSON

*Dont la haute compétence en chimie
pharmacologique m'a été une aide pré-
cieuse en ces pages.*

*En témoignage de ma profonde et vive
gratitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELBET
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SERGENT
MONSIEUR LE DOCTEUR C. LAUBRY
MONSIEUR LE DOCTEUR H. GRENET
MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BINET
MONSIEUR LE DOCTEUR A. COURCOUX
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER
MONSIEUR LE DOCTEUR L. TIXIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TERRIEN

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

INTRODUCTION

Au cours de nos études médicales nous avons été frappée à différentes reprises par les effets obtenus chez divers malades à la suite de l'administration ou de l'adrénaline ou de l'éphédrine.

Aussi avons-nous été heureuse de pouvoir consacrer notre Thèse doctorale à l'étude de l'éphédrine et de ses dérivés.

Durant nos nombreuses heures passées au laboratoire de Physiologie, nous avons été amenée à suivre de plus près les recherches qui y ont été faites sur la résistance à l'anoxémie aiguë.

Notre cher Maître, le Professeur LÉON BINET et son dévoué collaborateur Monsieur M. V. STRUMZA ont bien voulu nous ouvrir les portes du département consacré à ces études.

Nous avons pu ainsi nous associer aux recherches concernant l'étude analytique de l'éphédrine dans ses effets heureux sur la résistance de l'organisme appauvri en oxygène.

Qu'il nous soit permis de leur renouveler à l'un et l'autre l'expression de nos sentiments de très grande reconnaissance.

Grâce à leur aide précieuse nous avons pu mener à bien ce travail dans lequel nous étudierons successivement :

I. L'éphédrine.

SA CONSTITUTION.

QUELQUES ISOMÈRES ET DÉRIVÉS.

II. — Aperçu pharmacodynamique.

ACTION SUR LES MUSCLES LISSES.

ACTION CARDIO-VASCULAIRE.

ACTION SUR LA RATE.

ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS.

ACTION SUR LES MUQUEUSES.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

III. — Son action respiratoire.

TECHNIQUE.

RÉACTION RESPIRATOIRE A L'ANOXÉMIE.

ACTION DÉPRESSIVE :

DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX,
DE LA MORPHINE.

ACTION EXCITANTE :

DE L'ÉPHÉDRINE.

PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES.

DISCUSSION.

IV. — Conclusions.

CHAPITRE I

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'éphédrine est un *alcaloïde* qui a été retiré pour la première fois de l'éphédra vulgaris en 1877.

L'éphédra, dont il existe différentes espèces, a été décrite trente siècles avant notre ère : elle faisait partie de l'arsenal thérapeutique de l'empereur SHEN-NUNG. Utilisée sous le nom de *Ma-Huang*, elle était très appréciée dans la médecine populaire chinoise.

Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, cette drogue fut complètement inconnue en Europe. C'est seulement en 1877 que le savant japonais NAGAI isola de l'éphédra vulgaris Rich, variété *helvetica*, l'alcaloïde auquel il donna le nom d'éphédrine et auquel on a reconnu rapidement des propriétés mydriatiques.

Depuis cette découverte de nombreuses recherches ont été entreprises pour purifier cet alcaloïde, pour en déterminer la constitution et rechercher des méthodes de synthèse pour sa préparation.

C'est ainsi qu'en 1923, CHEN obtint l'éphédrine à l'état cristallisé.

L'éphédra renferme, à côté de l'éphédrine et de son isomère, la pseudo-éphédrine isolée par MERCK,

de la méthyléphédrine et de la noréphédrine récemment isolées par SMITH et dont la constitution et les propriétés sont différentes.

Les premières recherches chimiques ont permis d'établir la constitution de l'éphédrine : $C^6H^5-CHOH-CH(CH^3)-NH-CH^3$. Successivement, on reconnut dans sa molécule la présence d'un groupe méthylamine, d'une fonction alcool et d'un noyau C^6H^5 .

Sa formule est voisine de celle de l'adrénaline. Elle s'en distingue par la disparition des deux groupes hydroxyles unis au noyau benzénique et par la substitution d'un radical méthylique à un atome d'hydrogène sur la chaîne latérale du noyau benzénique.

Les propriétés principales de l'éphédrine se rapprochent de celles de l'adrénaline. Elles en diffèrent toutefois qualitativement et quantitativement.

Au point de vue clinique, l'éphédrine provoque une vaso-constriction beaucoup moins marquée que celle de l'adrénaline : celle de l'éphédrine ne se décelé qu'aux doses de 2 à 10 cgr. alors que celle de l'adrénaline est nette pour des doses inférieures au mmg. administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Par contre, l'éphédrine détermine une vaso-constriction très prolongée alors que celle de l'adrénaline est fugace.

On prétend que l'éphédrine doit cette importante propriété à l'absence de groupement phénol dans sa molécule.

L'adrénaline, dont les deux fonctions phénols entraînent une facile oxydabilité, n'est active qu'en injection.

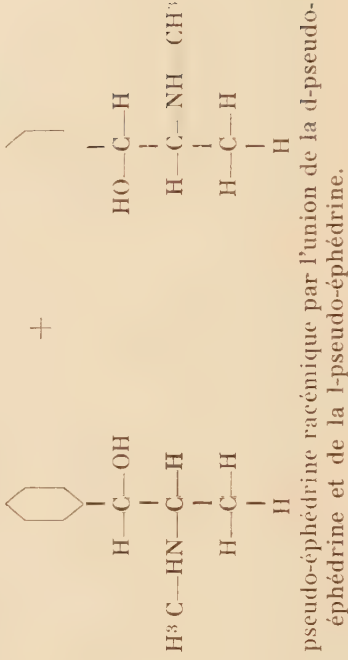
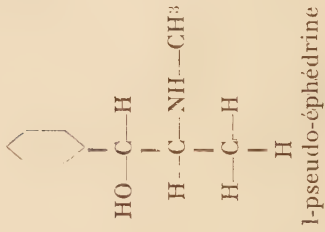
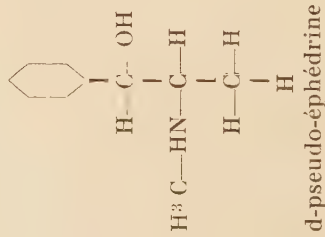
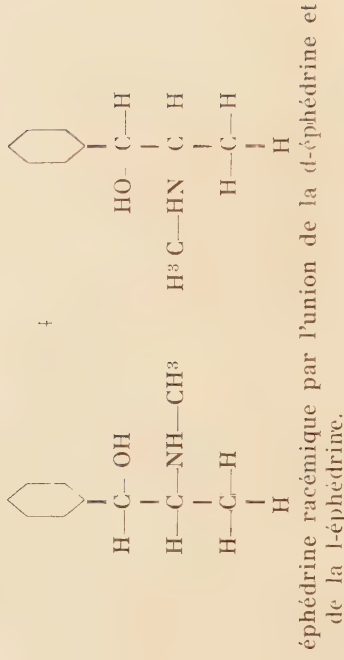
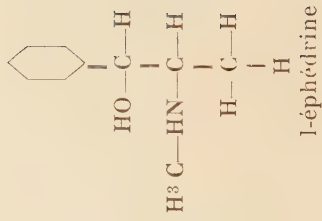
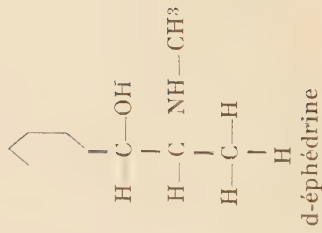
L'éphédrine, ne possédant pas ces fonctions, a une molécule plus stable : elle est active « *per os* ».

ISOMERES. — MERCK avait retiré de l'éphédra un produit qui avait la même formule et les mêmes propriétés chimiques que l'éphédrine, mais qui s'en distinguait toutefois par ses propriétés physiques.

Or, dans la molécule de l'éphédrine, il y a, en effet, deux carbones asymétriques. A chacun de ces atomes de carbone correspondent deux stéréo-isomères dont chacun peut se présenter sous les trois formes d'isomérisie optique (dextrogyre, lévogyre, racémique). Il y a donc en tout six éphédrines isomères :

la d-éphédrine, la l-éphédrine, et la d+l-éphédrine ;

la d-pseudo-éphédrine, la l-pseudo-éphédrine, et la d+l-pseudo-éphédrine, dont nous donnons ci-après les formules :



Ces six éphédrines ont pu être préparées par synthèse et leurs propriétés ont été décrites.

CHEN et SCHMIDT ont publié, en 1930, les résultats de leurs recherches concernant la toxicité et l'activité des éphédrines isomères.

D'après eux, les isomères les plus actifs, en particulier les plus hypertensifs et les plus mydriatiques, sont, dans la série de l'éphédrine, *le lévogyre*, et dans celle de la pseudo-éphédrine, *le dextrogyre*.

De plus, ces deux isomères sont actifs « *per os* », alors que leurs inverses optiques ne le sont pas.

L'éphédrine lévogyre est donc la plus active, à l'état synthétique comme à l'état naturel.

QUELQUES DERIVES. — Dans ces dernières années, il a été préparé, à côté des isomères de l'éphédrine, un certain nombre de succédanés de l'éphédrine possédant tout un ensemble de propriétés sympathomimétiques.

Ces substances ont des constitutions voisines de celles de l'éphédrine.



Notons tout d'abord, les dérivés NOR.

Ce sont des substances dans la formule desquelles la fonction méthylamine est remplacée par une fonction amine primaire.

Leur constitution est la suivante :



La noréphédrine, amine primaire obtenue à partir

de l'amine secondaire correspondante, est donc une éphédrine déméthylée à l'azote.

Comme dans le cas de l'éphédrine, il existe pour la noréphédrine six isomères.

CHEN et ses collaborateurs ont conclu de leurs recherches sur les amines primaires et leurs dérivés méthylés que la noréphédrine doit être plus active et moins toxique que l'éphédrine correspondante.

Ils ont trouvé, de plus, que la d-pseudo-noréphédrine contenue dans le Ma-Huang a une action pharmacodynamique plus faible que la l ou la d+l-éphédrine, mais une action plus forte que la d-pseudo-éphédrine.

A côté des noréphédrines on peut citer comme succédané de l'éphédrine, la phényléthanolamine $C^6H^5-CHOH-CH^2-NH^2$ dont les propriétés vasoconstrictrices ont été décrites par BARGER et DAILE.

Enfin, nous retiendrons encore, parmi les autres dérivés de l'éphédrine toute une série de dérivés correspondant à la formule $C^6H^5-CHOH-CHR-NH^2$, dans lesquels R est un éthyl, un propyl ou un butyl. Ils ont été préparés par M. TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BOYER. Le premier de ces composés a une action hypertensive un peu plus faible que l'éphédrine tandis que les deux autres sont hypotenseurs.

CHAPITRE II

APERÇU PHARMACODYNAMIQUE EFFETS PHYSIOLOGIQUES

C'est à CHEN et SCHMIDT que revient le mérite d'avoir publié en 1926 le premier travail d'ensemble sur la pharmacodynamie de l'éphédrine naturelle extraite de l'Ephedra chinois.

A leur suite, VON BERGER, EBSTER, VON HELTZ en Allemagne; F. RATHÉRY, PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, BLAMOUTIER, LE MÉE, M. LOEPER, BOYER et LÉVY, P. VEIL, en France, et d'autres, ont publié sur l'éphédrine — tant au point de vue pharmacodynamique que thérapeutique — une série de travaux.

*
**

L'action physiologique *élective* de l'éphédrine — celle dont découlent ses plus précieuses applications cliniques — est une action excitante sur le système sympathique.

Cette action s'exerce aussi bien sur les organes isolés que sur les mêmes organes de l'animal intact.

L'excitation éphédrinique ne touche donc pas les origines centrales du sympathique, mais porte sur ses

terminaisons périphériques ou ses jonctions myo-neurales.

La *seconde* action physiologique de l'éphédrine est une action stimulante directe sur les fibres musculaires lisses.

Enfin, l'éphédrine a une action stimulante sur le système nerveux central.

Ces trois actions physiologiques principales de l'éphédrine dont la première est de beaucoup prépondérante, se traduisent sur les différents appareils par des effets particuliers à chacun d'eux.

A) ACTION SUR LES MUSCLES LISSES

a) APPAREIL BRONCHIQUE.

L'éphédrine agit sur la musculature des bronches de façon analogue à l'adrénaline.

On sait que le tonus bronchique est placé sous la dépendance permanente et antagoniste de deux nerfs : l'un, le pneumo-gastrique, constricteur des bronches; l'autre, le sympathique, dilatateur.

L'excitation directe du bout périphérique du pneumo-gastrique provoque le spasme des petites bronches en même temps qu'une rétraction pulmonaire.

L'excitation réflexe des origines bulbaires du pneumo-gastrique produit les mêmes effets.

Il est aussi démontré qu'après une injection intraveineuse faite à un chien d'une substance bronchostricte (muscarine, ésérine, ou pilocarpine, par exem-

ple) provoquant un spasme violent des muscles bronchiques, une injection d'éphédrine parvient aisément à le faire disparaître et à dilater les bronchioles.

Les expériences faites par BURSTEIN au laboratoire de physiologie sont concluantes en ce sens.

Il s'agit bien là d'une action due à l'éphédrine elle-même, car d'après les recherches de HOUSSAY et MOLINELLI, cette substance n'amène que rarement une faible décharge d'adrénaline dans le sang.

Par ailleurs, WARNANT a constaté que l'éphédrine, comme l'adrénaline, fait disparaître le spasme bronchique *d'origine anaphylactique* provoqué par le passage à travers un poumon de cobaye sensibilisé de liquide de perfusion additionné d'ovalbumine.

La propriété bronchodilatatrice de l'éphédrine a trouvé son application particulièrement efficace dans la *crise d'asthme*. Quelle que soit, en effet, la cause essentielle d'un asthme, l'accès se caractérise toujours par une constriction bronchique intense. L'excitation du sympathique bronchique par l'éphédrine, administrée avant l'accès, met obstacle à cette constriction.

Enfin, l'action de l'éphédrine sur le muscle bronchique ne paraît pas liée exclusivement à l'excitation du sympathique. Une certaine part semble tenir aussi à l'excitation du système nerveux central.

b) MUSCULATURE GASTRO-INTESTINALE.

Les effets de l'éphédrine sur la motricité gastro-intestinale ont longtemps paru contradictoires.

Pour les uns, — NAGEL, par exemple — le chlorhy-

drate d'éphédrine excite le péristaltisme gastro-intestinal.

Pour d'autres, CHEN et SCHMIDT, il inhibe et relâche l'intestin « *in vitro* et *in vivo* ».

En réalité, l'action de l'éphédrine sur la motricité gastro-intestinale varie selon les doses, et suivant que prédomine, soit son action sur le sympathique lombaire, soit son action sur le système musculaire lisse.

KREITMAIR observe une diminution du tonus et des mouvements de l'intestin isolé du chat sous l'influence de faibles solutions d'éphédrine (1 pour 100.000 à 1 pour 1.000.000), il peut même se produire une paralysie intestinale que la pilocarpine ne fait pas disparaître.

De fortes concentrations d'éphédrine (1 pour 500 à 1 pour 1.000) augmentent quelque peu — tout au moins de façon transitoire — les mouvements de l'intestin isolé du chat.

Mais dire que l'éphédrine sur la motricité gastro-intestinale varie suivant les doses, c'est dire aussi qu'elle varie suivant les sujets, telle dose pouvant être faible pour l'un et forte pour l'autre, suivant l'état d'équilibre vago-sympathique.

Ceci explique les effets diamétralement opposés que l'on a pu obtenir avec de mêmes doses.

c) UTÉRUS.

A la concentration de 1 pour 5.000, l'éphédrine excite les contractions de l'utérus de cobaye et de lapine non gravides et gravides. L'ergotamine ne diminue pas

cette action. L'atropine l'empêche. L'éphédrine contracte l'utérus de cobaye relâché par l'adrénaline après traitement préalable par l'ergotamine.

d) APPAREIL OCULAIRE.

Vingt à trente minutes après l'instillation dans le cul-de-sac conjonctival de quelques gouttes d'une solution de 4 à 10 % de chlorhydrate ou de sulfate d'éphédrine, la pupille se dilate chez le lapin et chez l'homme.

Dès 1887, MIURA avait observé que l'éphédrine naturelle provoque une forte mydriase sans toucher ni à l'accommodation, ni à la pression intra-oculaire.

CHEN a noté, de plus, qu'une fois les nerfs longs ciliaires dégénérés, après l'extirpation du ganglion cervical supérieur, l'éphédrine produit une dilatation de la pupille énervée, d'où il conclut que la mydriase éphédrinique est due à son action sur le sympathique périphérique.

Cependant, on ne peut exclure une action sur les centres sympathiques car la mydriase semble plus intense quand le sympathique n'est pas sectionné.

L'éphédrine paraît donc agir à la fois par voie périphérique et par voie centrale sur la dilatation de la pupille.

Quoiqu'il en soit, le point le plus remarquable est que l'éphédrine est un mydriatique n'ayant aucune action irritante sur la conjonctive.

Dans une communication à la Société d'Ophthalmologie, P. VEIL, qui a utilisé pour ses essais

une solution isotonique d'éphédrine naturelle à 3 % conclut ainsi :

« L'éphédrine naturelle en solution aqueuse de chlorhydrate à 3 % est un mydriatique indolore bien supérieur à l'adrénaline, préférable à l'euphtalmine dont l'action est plus lente, moins constante; l'éphédrine ne touche pas l'accommodation, ne modifie pas le tonus musculaire.

Par ces qualités, l'éphédrine mérite d'être utilisée dans la pratique oculaire courante; elle assure une mydriase permettant un examen oculaire facile, elle peut être employée pour correction de l'acuité visuelle lors d'opacification centrale du cristallin. Enfin, on pourra utilement associer éphédrine et atropine pour rompre les synéchies ».

B) ACTION CARDIO-VASCULAIRE

a) CŒUR.

A doses thérapeutiques, l'éphédrine accélère les pulsations en excitant les ganglions sympathiques et les terminaisons nerveuses sympathiques du cœur; mais cette accélération des pulsations sollicite un effort myocardique et peut constituer un élément de fatigue cardiaque.

Il faut cependant reconnaître que ce n'est qu'aux doses toxiques très élevées que l'éphédrine exerce une action dépressive directe sur le cœur (exception faite d'un cœur se trouvant dans des conditions défavorables).

Ainsi donc, l'éphédrine *n'est pas un toni-cardiaque*.

C'est pourquoi lorsque l'on soupçonnera un état hypocardiotonique, il sera bon de l'associer à un toni-cardiaque tel que la caféine, par exemple.

b) CIRCULATION PÉRIPHÉRIQUE ET TENSION ARTÉRIELLE.

Quelle que soit la voie d'introduction de l'éphédrine, la stimulation qu'elle exerce sur les terminaisons sympathiques provoque une vaso-constriction périphérique qui se traduit par une *augmentation de la pression artérielle* (élévation *plus lente mais beaucoup plus prolongée* que celle de l'adrénaline et sans hypotension secondaire) à la condition toutefois que le myocarde se trouve en état de répondre par un renforcement de ses contractions à l'effort auquel le sollicite la diminution du calibre des vaisseaux.

C'est en employant la voie intra-veineuse qu'AMATSU et KUTOBA observèrent expérimentalement chez le lapin l'action hypertensive de l'éphédrine.

Après eux, CHEN et SCHMIDT constatèrent chez le chien anesthésié qu'une seule injection intra-veineuse de 1 à 10 mmg. par kilo produit une augmentation de la pression artérielle de 100 mm. de mercure se maintenant quinze à vingt minutes.

La nature de l'anesthésique influence cette augmentation et celle-ci est d'autant moindre que la pression initiale est plus basse.

Chez le chien et le chat, l'élévation de la pression

survient encore après atropinisation. L'ergotamine n'amène pas d'inversion d'action de l'éphédrine mais diminue l'élévation de la pression artérielle par suite de la paralysie des vaso-constricteurs. Enfin, RAYMOND-HAMET a constaté que le chlorhydrate d'éphédrine reste hypertensif chez l'animal yohimbiné.

L'injection intra-veineuse d'éphédrine fait remonter la pression artérielle descendue à un niveau dangereux sous l'influence du chloroforme.

A très forte dose, l'éphédrine peut faire tomber la pression artérielle.

L'injection intra-veineuse de 5 mmg de chlorhydrate d'éphédrine provoque chez le chien de l'hypotension veineuse et rachidienne malgré l'hypertension artérielle.

En résumé, les principaux points à retenir sont :

1° que l'hypertension éphédrinique est liée à la vaso-constriction périphérique et subordonnée à l'aptitude du myocarde à y répondre par une augmentation compensatrice de l'intensité de ses contractions.

2°) que l'hypertension éphédrinique se manifeste aussi bien « *per os* » que par voie sous-cutanée, à côté de la voie intra-veineuse.

3°) que par voie sous-cutanée l'hypertension éphédrinique n'a pas la brusquerie de celle de l'adrénaline mais se maintient de quatre à dix fois plus longtemps.

Nous retiendrons aussi qu'à côté de son action hypertensive par vaso-constriction périphérique, l'éphédrine possède au point de vue de la tension artérielle la propriété bien autrement précieuse et remarquable

de prolonger considérablement l'action de l'adrénaline (d'où l'avantageux emploi de l'association adrénaline-éphédrine).

C) ACTION SUR LA RATE

CHEN a constaté que chez l'animal, l'injection intra-veineuse d'éphédrine produit une contraction de la rate.

Notre Maître, Léon BINET et ses collaborateurs A. ARNAUDET, Mlle B. FOURNIER et M. KAPLAN ont confirmé cette constatation. Ils ont ainsi observé une polyglobulie, une hyperleucocytose et une plaquettose simultanées liées à la spléno-contraction.

Leurs expériences ont été effectuées sur des chiens anesthésiés au chloralose depuis trente minutes au moins; les injections d'éphédrine pratiquées dans la veine saphène à la dose de 3 mmg. par kilo d'animal et les prises de sang faites avant et après l'injection dans une grosse artère.

RÉSULTATS : Chez le chien, l'injection intra-veineuse d'éphédrine est suivie d'une élévation très nette, dans le sang circulant, du nombre des éléments figurés : il y a polyglobulie et hyperleucocytose; de plus, il y a une plaquettose indiscutable.

Cette augmentation qui porte sur les trois variétés de globules sanguins a son maximum au bout de cinq à quinze minutes. Elle est atténuée ou disparue au bout de trente minutes.

Une nouvelle injection d'éphédrine, pratiquée une

heure après la première, détermine les mêmes modifications sanguines : polyglobulie, hyperleucocytose et plaquettose.

Les réactions hématologiques à l'éphédrine sont peu accentuées chez le chien splénectomisé ou dont la rate a momentanément perdu, sous l'influence de l'yohimbine, son pouvoir constricteur.

L'éphédrine est un agent spléno-contracteur non pas seulement par son pouvoir adrénalino-sécréteur, mais encore par son action directe que les expériences, effectuées « in vitro » par P. BOYER, démontrent nettement.

En résumé, la spléno-contraction déterminée par l'éphédrine fait passer dans la circulation des éléments figurés qui se trouvent en réserve dans la rate; polyglobulie, hyperleucocytose et plaquettose sont donc avant tout des réactions de mobilisation, des réactions de chasse commandées par une réponse mécanique de la rate.

Ainsi l'éphédrine agit d'une façon analogue à l'adrénaline sur la rate et sur la formule sanguine.

D) ACTION HUMORALE

NITZESCU a signalé que l'injection intra-veineuse d'éphédrine, faite en pleine digestion, peut provoquer une hyperglycémie légère chez le chien.

E) ACTION SUR LES SECRETIONS.

Au niveau des reins, l'action vaso-constrictrice

s'exerce électivement sur les glomérules, d'où dans un premier temps. *diminution de la sécrétion urinaire*. Mais, aux doses thérapeutiques, cette action passe généralement inaperçue.

A cette vaso-constriction primitive fait suite une vaso-dilatation, d'où dans un second temps, augmentation de la sécrétion rénale, sensation d'envie d'uriner et augmentation de la diurèse (exception faite des cas rares de vaso-constriction prolongée amenant un arrêt momentané de la sécrétion urinaire et dysurie).

L'éphédrine provoque assez souvent chez le chien anesthésié une hypersécrétion *sous-maxillaire*. Cette action n'est pas empêchée par l'atropine et elle est de tous points comparable à celle que produit la stimulation directe du sympathique sous-maxillaire.

L'éphédrine augmente régulièrement la sécrétion *gastrique*.

Les autres sécrétions digestives ne semblent pas influencées.

Enfin, l'action de l'éphédrine sur la sécrétion *sudorale* n'a pu être démontrée expérimentalement.

F) ACTION SUR LES MUQUEUSES

En application directe, l'éphédrine exerce sur les muqueuses une action vaso-constrictive qui n'est pas apparente sur la conjonctive mais qui, au contraire, apparaît nettement sur la pituitaire.

LE MÉE a traité particulièrement ce sujet dans la

conférence qu'il a faite à la Société Belge d'Oto-Rhino-Laryngologie.

Nous en retiendrons les passages suivants :

« L'application sur le cornet inférieur d'une solution de chlorhydrate d'éphédrine détermine une rétraction presque immédiate de la muqueuse; elle est plus rapide que celle obtenue avec une solution de chlorhydrate de cocaïne à 5 %, elle est complète au bout de cinq minutes et dure deux heures et demie à trois heures.

1°) L'action de l'éphédrine dépasse le territoire intéressé. C'est ainsi que l'application sur la tête du cornet a un effet sur l'organe tout entier;

2°) La muqueuse devient rose pâle par simple ischiémie et non pas blanche comme dans l'anémie adrénalinique;

3°) Le contre-coup vaso-dilatateur qui constitue notre principale préoccupation dans l'emploi de l'adrénaline — à tel point que certains l'ont abandonnée pratiquement — n'existe pas avec l'éphédrine, car celle-ci n'est détruite que très lentement dans l'organisme et le retour à la normale se fait au ralenti ».

Douée d'une telle action sur la muqueuse nasale, il n'est pas surprenant que l'éphédrine ait rapidement conquis une place importante en O.-R.-L., soit pour les examens et interventions chirurgicales, soit pour le traitement des rhinites, sinusites, etc...

Mais si l'on se rappelle que la pituitaire est la zone élective du réflexe bronchique et qu'elle est très sou-

vent responsable des accès d'asthme et des bronchospasmes, peut-on ainsi interpréter l'action des pulvérisations d'éphédrine sur la muqueuse nasale qui constituent si souvent des éléments appréciés de l'asthmophylaxie nasale ?

L'action décongestive exercée par l'éphédrine sur la muqueuse nasale et l'action antiseptique de son essence sont également mises à profit pour assurer la perméabilité nasale et la désinfection du naso-pharynx. On assure ainsi la prophylaxie des complications naso-pharyngées au cours de toutes les affections aiguës ou chroniques.

G) ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

L'éphédrine est un excitant du système nerveux central.

Les réactions qu'elle provoque varient selon les centres atteints. C'est ainsi que, dans certains cas, elle peut engendrer, même à doses thérapeutiques, de l'agitation, du tremblement, une certaine irritabilité et surtout de l'*insomnie*.

Ceci amena certains auteurs à l'employer dans le traitement de divers cas de somnolence.

Ainsi, A. WILMAERS, en 1930, signala deux cas de somnolence invincible traités avec succès par l'éphédrine.

MOUZON, en 1931, parla favorablement du traitement de la narcolepsie par l'éphédrine.

II. A. COLLINS, en 1932, en signala également l'efficacité.

R. POINSO, en 1934, cita un cas de narcolepsie avec catalepsie, considérablement amélioré par l'éphédrine et l'extrait hypophysaire.

A DEVIC et P. BOUQUIN, en 1936, constatèrent eux aussi l'action favorable de l'éphédrine dans le traitement de la narcolepsie dite essentielle. Ils signalent même que son emploi ne provoque jamais d'accident.

Glanés parmi d'autres, ces résultats favorables de l'emploi de l'éphédrine comme agent anti-narcoleptique ouvrent sans doute une voie thérapeutique destinée à s'élargir...

Mais l'éphédrine est surtout un *excitant du centre respiratoire*.

FUJII a signalé chez le lapin, anesthésié par l'uréthane, une augmentation de la fréquence des mouvements respiratoires avec diminution de leur profondeur, après injection d'éphédrine à la dose de dix mmg. par kilo.

KREITMAIR, chez le chat également anesthésié, signale un accroissement marqué de l'amplitude respiratoire, après injection d'éphédrine à la dose de cinq mmg. par kg.

A leur tour, les travaux de SCHMIDT en 1929, ont permis de considérer l'éphédrine comme un excitant du centre respiratoire.

G. DECHARNEUX, en 1934, considérant cette action excitante de l'éphédrine sur le centre respiratoire, songea à l'employer comme moyen thérapeutique du besoin d'oxygène.

Ses expériences faites sur des *rats* non anesthésiés ont donné les résultats suivants :

Les doses de un mmg. d'éphédrine, ou au-dessus, par 100 gr. de poids d'animal entraînent, sous l'influence de pressions atmosphériques décroissantes, une hyperventilation puis des convulsions, et la mort survient avant celle de l'animal témoin. A ces doses, l'éphédrine entraîne au niveau des centres une excitation telle qu'un surmenage excessif s'ensuivant avec fatigue rapide, la décompensation est plus précoce.

Par contre, à la dose de un demi mmg. par 100 gr., les accidents primitifs du besoin d'oxygène sont peu retardés, mais les avantages sont plus marqués à la période des accidents définitifs. L'animal injecté meurt après l'animal témoin. Et G. DECHARNEUX conclut ainsi :

« L'éphédrine, par conséquent, à fortes et moyennes doses semble être préjudiciable au sujet qui souffre du besoin d'oxygène.

A petites doses, par contre, l'action particulièrement longue du médicament paraît accroître la résistance de l'animal et retarde la décompensation. »

*
**

Enfin l'éphédrine, comme excitant du centre respiratoire, peut être employée par voie intra-veineuse pour relever ce centre déprimé par le chloroforme.

Ce point important nous retiendra plus loin davantage.

CHAPITRE III

De telles données nous ont conduite à préciser davantage l'action de l'éphédrine sur la respiration.

L'expérience prouve qu'il est possible de modifier la durée de la résistance des animaux à l'anoxémie.

Par quels moyens peut-on ou la diminuer, ou l'augmenter ?

C'est ce qui va faire l'objet de la dernière partie de ce travail.



Les recherches poursuivies à ce sujet au laboratoire de physiologie sont faites sur des chiens antérieurement *chloralosés*, respirant, à la volonté de l'expérimentateur, ou de l'air normal ou une atmosphère artificiellement constituée dont le taux d'oxygène est abaissé à une valeur connue. Il est facile de suivre — grâce à l'inscription de la respiration et de la tension artérielle — le comportement du chien soumis à une atmosphère sous-oxygénée et de mesurer le temps qu'il met à présenter une syncope respiratoire.

La respiration artificielle permet de ranimer l'animal et de refaire la même expérience. Dans les conditions normales, le temps de résistance reste in-

changé, à la condition que l'animal ne soit pas sur la voie du réveil.

Une telle technique a été appliquée à l'étude des divers facteurs qui diminuent ou augmentent la durée de résistance à l'asphyxie.

Nous signalerons en particulier :

1°) L'anesthésie très poussée;

2°) L'administration de morphine.

Nous résumerons les recherches faites à ce sujet par notre Maître Léon BINET et son collaborateur M. V. STRUMZA et nous y ajouterons ce qui concerne l'éphédrine.

1° Anesthésie générale et anoxémie.

On sait depuis longtemps qu'un sujet anesthésié, du fait même de la narcose, subit un abaissement considérable de ses échanges respiratoires. Ce point solidement établi pouvait faire penser à une résistance exagérée de l'organisme à la privation relative d'oxygène sous l'influence — précisément — de la réduction des combustions de cet organisme.

Les expériences faites à ce sujet permettent de modifier cette façon de voir.

En effet, les recherches systématiques consacrées à l'étude de l'anoxémie amenèrent à constater que l'anesthésie profonde engendre une fragilité particulière de l'animal à une diminution de la tension partielle de l'oxygène dans l'air inspiré.

Ces recherches ont été poursuivies sur le chien

chloralosé (0 gr. 10 de chloralosane par kg. de poids) et respirant — par une canule trachéale et grâce à une soupape à deux valves — un mélange gazeux contenu dans des spiromètres à la pression atmosphérique et plus ou moins appauvri en oxygène.

Les conclusions tirées de l'observation de plus de cent dix chiens peuvent ainsi se résumer :

« Un chien soumis à l'anoxémie moins de *quarante-cinq minutes* après l'injection de chloralose, peut présenter un arrêt respiratoire à une altitude théorique de 11.000 mètres (4,7 % d'oxygène), tandis que les chiens utilisés seulement *deux heures* après ne s'arrêtent de respirer qu'à 13.000 mètres (3,4 % d'oxygène).

Enfin, les animaux endormis *quatre heures* auparavant résistent à 13.000 mètres, 14.000 mètres et même durant plusieurs dizaines de minutes à 15.000 mètres (2,4 % d'oxygène) ».

Une autre série d'expériences portant sur cinquante chiens a permis de confirmer l'extrême sensibilité de l'anesthésié à la diminution d'oxygène et l'augmentation de la durée de sa résistance à l'approche du réveil.

Certains animaux furent soumis, d'abord aussitôt après l'administration du chloralose, et ensuite à des intervalles variés, à une anoxémie telle que l'arrêt respiratoire survenait en quelques minutes.

LES RÉSULTATS montrèrent que la durée de résistance à l'anoxémie, lors du réveil, n'est prolongée que lorsqu'une partie du chloralose est éliminée (voir

tracés I et II). Au début de l'anesthésie, les écarts de durée de résistance à deux épreuves successives — pour une dizaine de minutes d'intervalle — sont insignifiants.

Par contre, lorsque le chien commence à se réveiller, chaque minute d'attente augmente l'énergie de la défense.

Si, alors, on injecte de nouveau une petite dose de chloralose, on voit immédiatement le rythme respiratoire se ralentir, l'amplitude diminuer et la résistance à l'anoxémie faiblir.

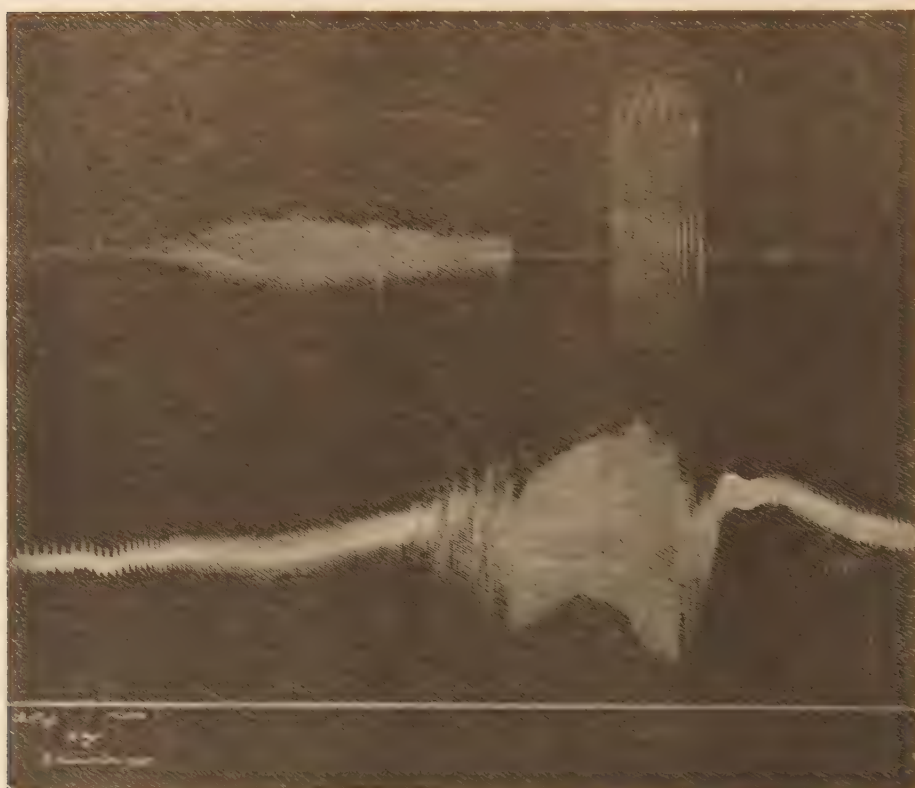
Afin de savoir si l'anesthésique diminue la durée de la résistance à l'abaissement de la tension partielle de l'oxygène par un effet sur les centres respiratoires, ou s'il agit sur la périphérie, dont on sait l'action sur la respiration, de *nouvelles expériences* furent faites :

— d'une part, sur des chiens ayant subi la section au cou des deux pneumo-gastriques;

— d'autre part, sur des chiens dont les sinus carotidiens furent éternés et phénolés de façon à supprimer l'intervention des nerfs carotidiens de Héring.

RÉSULTATS : Les chiens vagotomisés se comportent exactement comme les chiens intacts : augmentation nulle ou insignifiante de la durée de résistance pour quelques minutes d'intervalle chez un anesthésié récent; augmentation considérable de cette durée de résistance entre deux épreuves éloignées ou entre deux épreuves rapprochées, mais sur un chien sur le point de se réveiller.

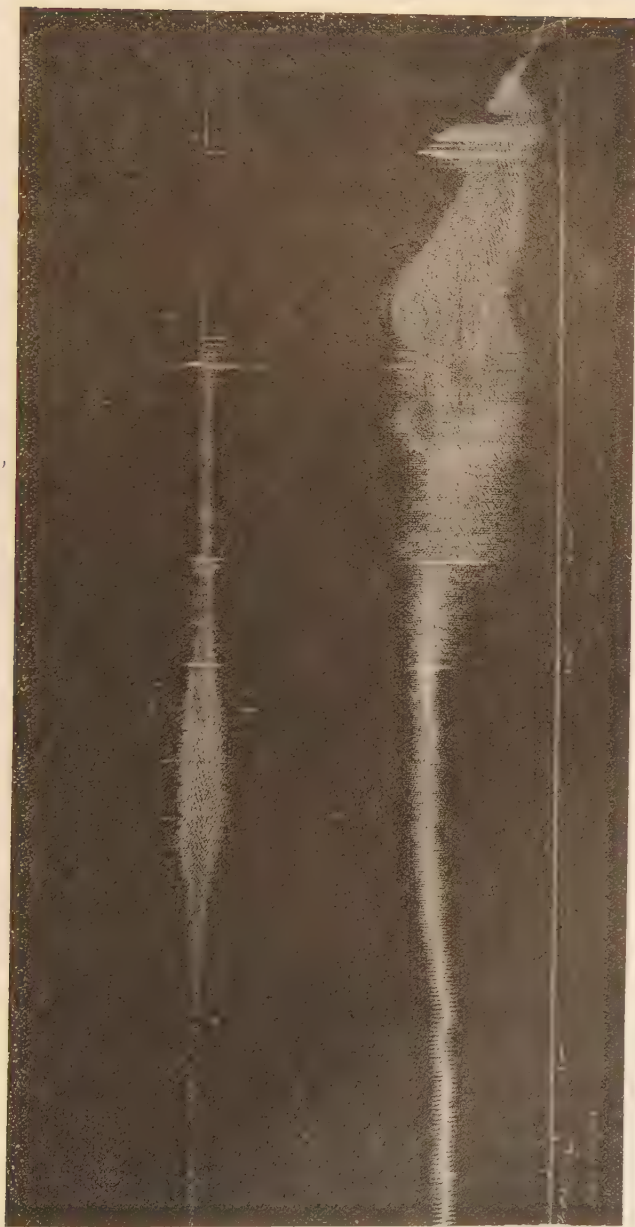
L'énervation des sinus carotidiens entraîne par son effet propre une diminution considérable de la durée de résistance à l'anoxémie; aussi les écarts entre



TRACE 2.

Cat. catartose après une nuit. Respiration et art. indiqués par les courbes pendant à une altitude constante de 5000 mètres. 2.4 = 2.8 % O_2 de la nuit. Inscriptions de la respiration, en bas, celle de la pression artérielle. Durée respiratoire après quatre minutes (entre secondes).

la durée de résistance à l'altitude en fonction de la narcose sont-ils peu marqués. Ces écarts n'en existent pas moins et dans le même sens que chez l'animal intact.



TRACE II.

Même chien, même épreuve, deux heures quinze après chloralose.
Syncope respiratoire après treize minutes d'inhalation.

Ces expériences et contre-expériences ont amené les auteurs aux conclusions suivantes :

« Il semble bien démontré que l'anesthésique général — ici, le chloralose — ait une action directe sur le centre respiratoire telle que ce centre devient moins résistant devant un appauvrissement en oxygène de l'air inhalé :

La syncope respiratoire, devant l'anoxémie, est d'autant plus facile que l'anesthésie est plus profonde. »

*
**

2^o Morphine et respiration.

A la suite des physiologistes qui ont abordé dans ses moindres détails l'action de la morphine sur l'appareil respiratoire, notre Maître Léon BINET et son collaborateur M. V. STRUMZA ont poursuivi leurs recherches en se demandant si la morphine n'a pas sur le système nerveux respiratoire une action dite *dépressive*.

Les expériences furent faites sur des chiens chloralosés soumis à l'anoxémie aiguë dont on étudie le comportement *avant* et *après* l'administration de morphine.

Ces chiens sont traités comme l'indique la technique que nous avons exposée plus haut.

Voici — à titre d'exemple — l'un des protocoles d'expériences rapporté dans l'article de « la Presse Médicale » du 14 mai 1938 :

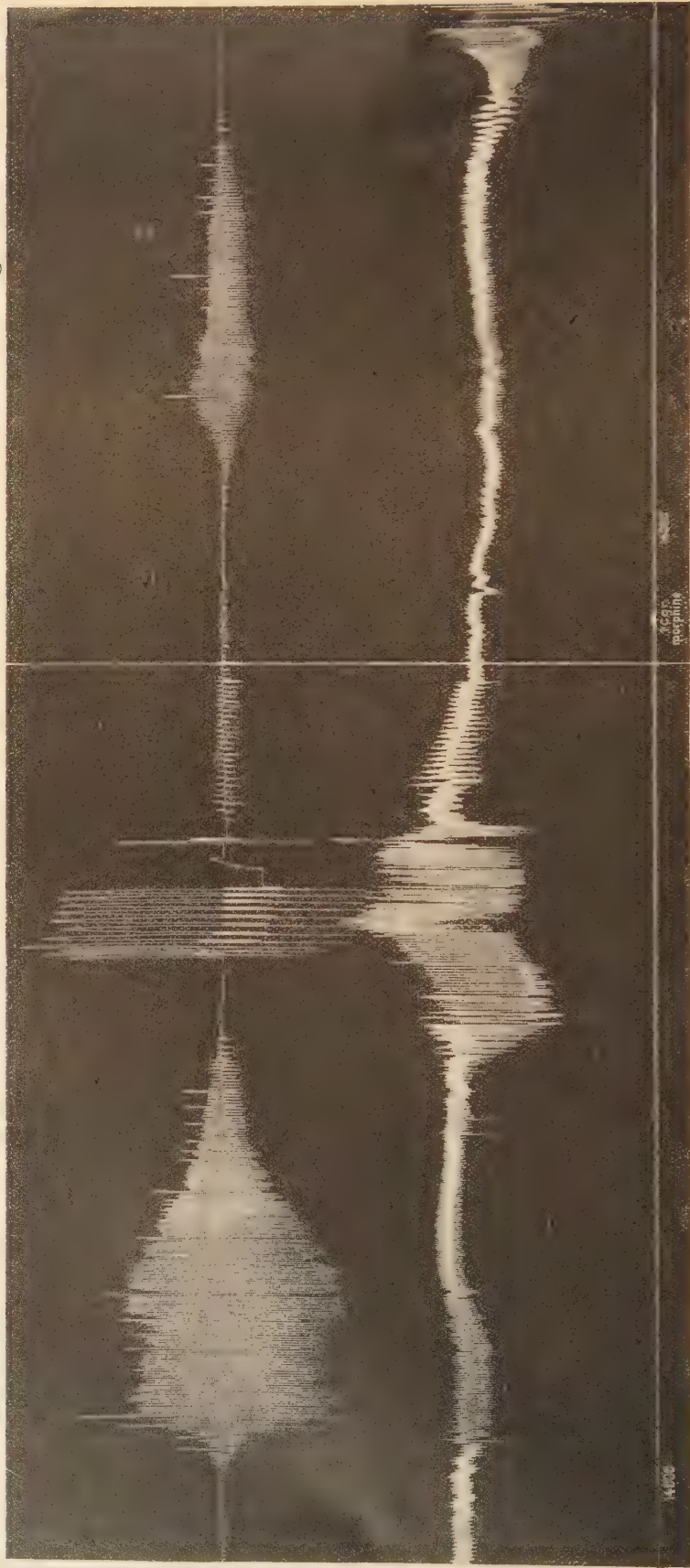
« Chien de 17 kgs. — Une heure trente minutes après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,9 % d'oxygène (répondant à une altitude de 14.000 mètres). Il résiste alors *cinq minutes quinze secondes*. Réanimé par la respiration artificielle, il reçoit 10 mmg. de chlorhydrate de morphine par voie intra-veineuse et dix minutes plus tard — laps de temps pendant lequel l'animal respirait de l'air normal, il est soumis à nouveau à cette atmosphère sous-oxygénée (14.000 mètres); il présente alors une apnée après *quatre minutes quarante-cinq secondes*. La résistance a donc faibli de 10 % (voir cliché III).

Pour quatre autres chiens, on enregistre une réduction du temps de résistance à l'anoxémie aiguë de 15 %, 27 %, 28 % et de 33 %.

La physiologie moderne ayant démontré — dans l'étude du système nerveux respiratoire — la part qui revient aux centres respiratoires et celle qu'il convient d'attribuer au système nerveux périphérique (le centre respiratoire bulbaire étant normalement « dominé » par la périphérie), il importait de préciser si l'action de la morphine portait sur les centres ou sur les nerfs sensibles qui amènent aux centres les sensations périphériques, en particulier le nerf carotidien de Hering.

Dans ce but, d'autres recherches ont été faites sur des chiens à sinus carotidiens énervés et phénolés.

« Les résultats de telles expériences semblent bien démontrer que la morphine est capable d'agir *directement* sur le centre respiratoire, le rendant plus



TRACE III.

Chien de 17 kgs, endormi depuis une heure trente.

En haut. tracé respiratoire (pression en eau, intra-trachéobronchique).

En bas, pression artérielle intra-fémorale. Temps en secondes.

I. Respiration dans une atmosphère artificielle contenant 2,9 % d'oxygène.

II. Même épreuve après dix minutes de respiration à l'air normal et injection intra-veineuse de un centigramme de chlorhydrate de morphine.

sensible à la privation d'oxygène et diminuant ainsi la durée de résistance à l'anoxémie. »

*
**

Après l'étude de ces deux facteurs d'amoindrissement de la durée de résistance à l'anoxémie, il est intéressant de nous arrêter maintenant aux expériences qui démontrent l'existence d'agents pharmacologiques doués d'un pouvoir opposé, c'est-à-dire capables d'élever chez l'animal la durée de résistance à l'anoxémie.

Nous répétons que toutes les expériences sont faites sur des animaux antérieurement *chloralosés* (0 gr. 10 de chloralosane par kg. de poids), par conséquent déjà mis — par le fait même de l'anesthésie — en état de moindre résistance.

De plus, tous ces chiens sont soumis à une atmosphère *très raréfiée* qui sera la même au cours de toutes les expériences : atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène correspondant à une altitude de 15.000 mètres.

Dans de telles conditions, les essais faits avec la caféine, le camphre, la coramine, l'adrénaline, sont restés infructueux.

C'est alors qu'on utilisa avec succès l'éphédrine dont le pouvoir antihypnique, sur lequel nous avons déjà insisté, la désignait comme antagoniste possible des agents dépresseurs.

*
**

3^e Ephédrine et respiration.

Nous exposerons ici les résultats très favorables obtenus avec le *sulfate* et le *chlorhydrate d'éphédrine racémique*, ainsi qu'avec le *sulfate de noréphédrine* et de *pseudo-noréphédrine racémiques* isolées ou associées.

Les expériences sont faites sur des chiens *chloralosés* et traités en tous points selon la technique que nous avons indiquée au début de ce chapitre.

Quelques protocoles d'expériences nous permettront de voir ce que devient, après une injection d'éphédrine, le chien dont la durée de résistance à l'anoxémie avait été antérieurement mesurée et inscrite.

Un tableau récapitulatif et un graphique viendront faciliter le coup d'œil d'ensemble sur le sens des résultats obtenus.

Voici quatre expériences :

— deux sont faites avec du sulfate d'éphédrine racémique;

— les deux suivantes, avec du chlorhydrate d'éphédrine racémique :

Chien de 25 kgs. — Une heure après chloralose, il est soumis à une atmosphère sous-oxygénée contenant 2,4 % d'oxygène (correspondant à 15.000 mètres d'altitude); il résiste alors *six minutes trente-cinq secondes*; il est réanimé par la respiration artificielle puis on lui fait une injection intra-veineuse de 500 mmg. de sulfate d'éphédrine racémique et dix minutes plus tard — laps de temps pendant

lequel l'animal respirait de l'air normal —, il est soumis de nouveau à la même atmosphère sous-oxygénée. Il résiste alors *dix-huit minutes*.

Chien de 24 kgs. — Cinquante minutes après chloralose il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène (15.000 mètres); il résiste alors *cinq minutes trente secondes*; il est réanimé et on lui fait une injection intra-veineuse de 500 mmg. de sulfate d'éphédrine racémique; dix minutes plus tard, soumis de nouveau à la même atmosphère sous-oxygénée, il ne présente un arrêt respiratoire qu'après *douze minutes trente secondes*.

Chien de 19 kgs. — Une heure dix après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 d'oxygène; il résiste alors *quatre minutes quinze secondes*; il est réanimé et on lui fait une injection intra-veineuse de 450 mmg. de chlorhydrate d'éphédrine racémique; dix minutes après il est soumis à la même épreuve anoxémiante; il résiste alors *treize minutes quarante-cinq secondes*.

Chien de 22 kgs. — Cinquante-cinq minutes après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène; il résiste *trois minutes quarante-cinq secondes*; réanimé, il est soumis à une injection intra-veineuse de 500 mmg. de chlorhydrate d'éphédrine racémique, puis — dix minutes après — à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène; il résiste *onze minutes trente-cinq secondes*.

D'autres expériences ont été faites avec des *éphédrines déméthylées à l'azote* : la noréphédrine et la pseudo-noréphédrine racémiques isolées ou associées.

En voici trois, faites avec du sulfate de noréphédrine racémique :

Chien de 16 kgs. — Quarante minutes après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène;

il résiste *trois minutes cinquante-cinq secondes*; il est réanimé; et soumis à une injection de 400 mmg. de sulfate de noréphédrine racémique. Dix minutes après, soumis à une atmosphère contenant 2,4 d'oxygène, il résiste *huit minutes dix secondes*.

Chien de 20 kgs. — Cinquante-cinq minutes après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène; il résiste alors *quatre minutes quinze secondes*; réanimé, l'animal reçoit une injection intra-veineuse de 500 mmg. de sulfate de noréphédrine racémique; dix minutes après, soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène, il résiste *onze minutes quinze secondes*.

Chien de 28 kgs. — Trente minutes après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène; il résiste *trois minutes dix secondes*; il est réanimé; puis subit une injection de 650 mmg. de sulfate de noréphédrine racémique; dix minutes après, soumis à la même atmosphère anoxémiante, il résiste *cinq minutes vingt secondes*.

En voici deux autres, faites avec du sulfate de pseudo-noréphédrine racémique :

Chien de 20 kgs. — Quarante-cinq minutes après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène; il résiste *cinq minutes dix secondes*; réanimé, l'animal reçoit une injection de 500 mmgr. de sulfate de pseudo-noréphédrine racémique; dix minutes après, il est soumis à la même atmosphère anoxémiante; il résiste *six minutes vingt-cinq secondes*.

Chien de 18 kgs. — Une heure vingt après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène; il résiste *deux minutes cinquante-cinq secondes*; réanimé, l'animal reçoit une injection de 450 mmg. de sulfate de pseudo-noréphédrine racémique; dix minutes après, il est

TABLEAU RECAPITULATIF

Chien pesant	Temps écoulé après chloralose.	Atmosph. anoxém. de :	Durée de résistance.	Injection intra-veineuse de :	Substance injectée.	Durée de résistance.	La durée de résistance s'est améliorée de :
25 kgs	1 heure		6'35"	500 mmg	Sulfate d'éphédr. racémique	18'	170 %
24 kgs	50'		5'30"	500 mmg	Sulfate d'éphédr. racémique	12'30"	227 %
19 kgs	1 h. 10'	2,4 %	4'15"	450 mmg	Chlorhyd. d'éphédr. racémique	13'45'	323 %
22 kgs	55'	d'oxyg.	3'45"	500 mmg	Chlorhyd. d'éphédr. racémique	11'35"	308 %
16 kgs	40'	corres-	3'55"	400 mmg	Sulfate de noréphédr. racémique	8'10"	208 %
20 kgs	55'	pon-	4'15"	500 mmg	Sulfate de noréphédr. racémique	11'15"	264 %
28 kgs	30'	dant	3'10"	650 mmg	Sulfate de noréphédr. racémique	5'20"	168 %
20 kgs	45'	à	5'10"	500 mmg	Sulfate de pseudo-noréphédrine racémique	6'25"	124 %
18 kgs	1 h. 20'	15.000	2'55"	450 mmg	Sulfate de pseudo-noréphédrine racémique	7'10"	245 %
18 kgs	45'	mètres	6'15"	500 mmg	Pressédrine	18'	288 %
20 kgs	1 h. 10'	d'alti-	5'15"	500 mmg	Pressédrine	16'45"	319 %
28 kgs	1 h. 45'	tude.	10'30"	500 mmg	Pressédrine	35'10"	335 %

soumis à la même atmosphère anoxémiant. Il résiste alors *sept minutes dix secondes*.

Une association de noréphédrine et de pseudo-noréphédrine racémiques (ou Pressédrine), utilisée dans les mêmes conditions, donne des résultats identiques.

Chien de 18 kgs. — Quarante-cinq minutes après chloralose, il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène; il résiste *deux minutes cinquante-cinq secondes*; réanimé, l'animal reçoit une injection de 500 mmg. de pressédrine; dix minutes après, il est soumis à la même atmosphère anoxémiant, il résiste *dix-huit minutes* (Voir tracé IV).

Deux autres expériences ont donné une augmentation de la durée de résistance :

de cinq minutes quinze secondes à seize minutes quarante-cinq secondes;

de dix minutes trente secondes à trente-cinq minutes dix secondes.

(Voir tableau récapitulatif, page 47).

Ainsi, chez tous les chiens explorés, *sans exception*, l'augmentation de la durée de résistance existe.

Certes, cette augmentation est variable; mais *elle est indiscutable*, pouvant aller jusqu'à 335 %.

Notons toutefois que de tels résultats n'ont été enregistrés qu'avec des doses suffisantes; celles inférieures à 20 mmg. par kg. sont bien moins actives.



TRACE IV.

Chien de 18 kgs, endormi au chloralose depuis quarante-cinq minutes.

En haut, tracé respiratoire (pression en eau intra-trachéobronchique).

En bas, pression artérielle intra-fémorale. Temps en secondes.

I. Respiration dans une atmosphère artificielle contenant 2,4 % d'oxygène. Durée de résistance six minutes quinze secondes.

II. Même épreuve après réanimation, dix minutes de respiration à l'air normal et injection intra-veineuse de 500 mmmg d'un mélange de noréphédrine et de pseudo-noréphédrine racémiques (préssédrine).

Durée de résistance : dix- huit minutes.

L'amélioration de la durée de résistance est de 288 %.

*
**

Cependant, ces résultats acquis posaient un autre problème.

L'éphédrine agit-elle sur le centre respiratoire lui-même, ou bien agit-elle sur le système nerveux périphérique ?

C'est pour répondre à cette question que d'autres expériences ont été faites :

d'une part, sur des chiens ayant subi au cou la section des deux pneumo-gastriques;

d'autre part, sur des chiens à sinus carotidiens énervés et phénolés (de façon à supprimer l'intervention des nerfs carotidiens de Hering).

Chien de 27 kgs. — Une heure quarante-cinq minutes après chloralose, on le soumet à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène; il résiste *cinq minutes vingt secondes*. Il est réanimé. 1/4 d'heure après, il subit la double vagotomie, suivie elle-même aussitôt après d'une injection I. V. de 500 mmg. de sulfate d'éphédrine racémique. Soumis de nouveau à une atmosphère de 2,4 % d'oxygène, il résiste *huit minutes cinquante secondes*.

Chien de 20 kgs. — Trente minutes après chloralose il est soumis à une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène. Il résiste *deux minutes trente secondes*. Il est réanimé. Dix minutes après il subit la double vagotomie, suivie de l'injection I. V. de 400 mmg. de sulfate d'éphédrine racémique. Soumis de nouveau à une atmosphère de 2,4 % d'oxygène il résiste *trois minutes cinq secondes*.

Chien de 25 kgs. — Cinquante minutes après chloralose, il respire une atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène. Il

résiste *cinq minutes quarante secondes*; il est réanimé. On énerve alors les sinus carotidiens et on complète par la phénolisation de la région. Dix minutes après, l'animal est soumis de nouveau à 15.000 mètres. Il résiste *deux minutes cinquante secondes*. Après réanimation, le chien reçoit 500 mmg. de sulfate d'éphédrine racémique et neuf minutes plus tard il est soumis de nouveau à 15.000 mètres. Il résiste alors *cinq minutes cinquante-cinq secondes*.

Ces trois expériences nous montrent que les effets favorables persistent, mais sont nettement amoindris, chez les animaux ou à pneumo-gastriques sectionnés ou à sinus carotidiens énervés et phénolés.

En définitive, nous concluons en disant que la durée de résistance d'un chien chloralosé soumis à une anoxémie très poussée (atmosphère contenant 2,4 % d'oxygène) est *toujours augmentée* après une injection d'éphédrine, de noréphédrine ou de pseudo-noréphédrine. Cette augmentation est, pour différents dérivés de l'éphédrine, *variable*. Elle peut aller jusqu'à 335 %, c'est-à-dire dans certains cas, *être plus que triplée*.

De plus, les expériences démontrent que cet effet s'explique par une action centrale et une action périphérique associées.

CONCLUSIONS

L'éphédrine et les dérivés de l'éphédrine ont fait l'objet de très nombreuses recherches tant dans le domaine de l'expérimentation animale que dans celui de la thérapeutique humaine.

Nous avons essayé de donner d'abord un résumé de ces différentes recherches, mais nous nous sommes surtout attachée à démontrer l'action favorable de l'éphédrine et de certains dérivés de l'éphédrine dans le traitement du manque d'oxygène.

Les expériences que nous rapportons sont probantes à ce point de vue.

Elles sont réalisées sur des chiens préalablement *chloralosés* et soumis à une atmosphère très sous-oxygénée (2,4 % d'oxygène correspondant à 15.000 mètres d'altitude).

Une première expérience faite dans les conditions normales permet de déterminer le temps nécessaire à l'observation d'une syncope respiratoire, c'est-à-dire la durée de résistance à l'anoxémie.

Il est facile, après cette première détermination, d'en faire une seconde, dans les mêmes conditions, mais après injection d'éphédrine.

On compare alors les durées de résistance obtenues.

Des expériences que nous avons rapportées, il ressort qu'une injection d'éphédrine, de noréphédrine ou de pseudo-noréphédrine est capable de *tripler* la durée de résistance d'un chien chloralosé à une anoxémie aiguë.

Cet effet s'explique par une action centrale et par une action périphérique de cet agent médicamenteux.

Vu : Le Président de Thèse,
LÉON BINET.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BESSON (H.). — Sur les propriétés vaso-motrices de la R-Pseudo-noréphédrine. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. 122, p. 40, 1936.
- BINET (Léon), ARNAUDET (A.), FOURNIER (Mlle B.) et KAPLAN (M.). — Mobilisation par l'éphédrine des éléments figurés du sang en réserve dans la rate. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. 98, p. 1282, 1928.
- BINET (Léon) et STRUMZA (M.-V.). — Variations de la résistance à l'anoxémie suivant le degré de la narcose. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, t. 204, p. 806, 1937.
- Le besoin d'oxygène. Réactions circulatoires et respiratoires; résistance de l'organisme (recherches expérimentales). *Le journal Médical Français*, n° 3, p. 76, 1937.
- Le besoin d'oxygène. Les réactions et le traitement de l'anoxémie, *Revue générale des sciences*, n° 48, p. 339, 1937.
- Morphine et respiration. *La Presse médicale*, n° 39, 14 mai 1938.
- De la sensibilité à l'anoxémie au cours de l'anesthésie générale. *Anesthésie et analgésie*, n° 4, p. 41, 1938.
- Les éphédrines agents actifs dans la lutte contre l'anoxémie. *C. R. des Séances de l'Acad. des Sc.*, t. 207, p. 543, 1938.
- CHEN (K.-K.) et SCHMIDT (C.-F.). — The action of ephedrine, an alkaloid from Ma-Huang. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, N. Y., t. 21, p. 351-354, 1923-1924.
- Ephedrine and related Substances. *Medicine*, t. 9, p. 1-117, Février 1930.

- COLLINS (H.-A.). — Ephédrine in treatment of narcolepsy. *Ann. Int. Méd.*; n° 5, p. 1289-1295, April 1932.
- DECHARNEUX (G.). — Le traitement médicamenteux du besoin d'oxygène. *Arch. Intern. de méd. expériment.*, Vol. IX, Fasc. 2, 1934.
- DEVIC (A.) et BOUQUIN. — Quelques essais de traitement de la narcolepsie dite essentielle. Action favorable de l'éphédrine. *Lyon méd.*, n° 157, p. 313-317, 15 mars 1936.
- GOMES DA COSTA (S.-F.). — Les actions de l'éphédrine sur le cœur isolé de grenouille. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 96, p. 1332, 1927.
- GRADINESCO (A.) et MARCU (I.). — L'action de l'éphédrine sur la tension sanguine chez des chiens décapsulés. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 96, p. 77, 1927.
- HOUSSAY (B.-A.) et MOLINELLI (E.-A.). — Action de la neurine et de l'éphédrine sur la sécrétion d'adrénaline. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 98, p. 172, 1927.
- HUYHEBAERT (E.). — Actions pharmacologiques sur la vasomotricité de la muqueuse nasale, de l'éphédrine. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 119, p. 541, 1935.
- KREITMAIR. — *Arch. expériment. Path. Pharm.*, t. 120, p. 189, 1937.
- LAUNOY (Léon) et NICOLLE (Pierre). — De l'action de l'éphédrine naturelle à doses liminaires sur le cœur in situ du lapin. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 99, p. 1387, 1928.
- Sur l'action hypertensive comparée des éphédrines droite, gauche, racémique de synthèse et de l'éphédrine naturelle. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 100, p. 334, 1929.
- Documents relatifs à l'action vaso-constrictive de quelques noréphédrines. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 107, p. 798, 1931.
- LÉVY (Jeanne). — Sur les propriétés cardio-vasculaires de la noréphédrine. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 106, p. 548, 1931.
- Mécanisme de l'action cardio-vasculaire de la

- noréphédrine. Etude de quelques propriétés pharmacodynamiques de cette substance. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 106, p. 552, 1931.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et PATEL (J.). — Action de l'éphédrine sur les pressions rachidienne et veineuse du chien avant et après yohimbinisation. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 102, p. 989, 1929.
- MARCU (I.) et GHEORGHIU. — La vaso-constriction produite par l'éphédrine ne réside-t-elle que dans le territoire splanchnique. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 96, p. 1439, 1927.
- Sur le mécanisme de l'action vaso-constrictive de l'éphédrine. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 96, p. 1447, 1927.
- MARCU (I.) et PETRESCO (M.). — Action de l'éphédrine sur le sang chez l'homme. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 98, p. 246, 1927.
- MOUZON (J.). — Le traitement de la narcolepsie par l'éphédrine. *La Presse médicale*, n° 39, p. 1908-1910, 26 déc. 1931.
- NITZESCU (I.). — Ephédrine et glycémie. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 98, p. 56, 1927.
- POINSO (R.). — Un cas de narcolepsie avec cataplexie. Amélioration considérable par l'éphédrine et l'extract hypophysaire. *La Presse médicale*, n° 44, p. 904, 2 juin 1934.
- RATHERY (F.) et GÉRARD (P.). — Extraction d'un produit hypertensif à partir d'un Ephédra d'origine Française. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 105, p. 378, 1930.
- RAYMOND-HAMET. — Yohimbine et éphédrine. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 97, p. 618, 1927.
- Effets tenseurs de l'éphédrine chez l'animal en hypertension expérimentale par occlusion des carotides. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 121, p. 747, 1936.
- REINITZ (Nicolai). — Action de l'éphédrine sur l'intestin et l'utérus. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 98, p. 809, 1928.
- RUDOLF (R. D.) et GRAHAM (J. D.). — Notes on sulfate of ephedrin. *Amér. J. méd. sc.*, t. 173, p. 399-408, mars 1927.

- SCHMIDT (C. F.). — Action of adrenaline on respiratory center, with remarks upon treatment of severe respiratory depression. *Journal Pharm. and Exp. Therap.*, t. 35, p. 297, mars 1929.
- TIFFENEAU (M.). — De l'adrénaline et de ses succédanés. Relations entre la constitution chimique et les effets pharmacodynamiques. *Premier Congrès français de thérapeutique*, p. 237, Paris, 1933.
- VEIL (P.). — Action de l'éphédrine naturelle sur l'œil. *Arch. d'opht.*, n° 47, p. 393-401, juin 1930.
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), VEXENAT. — Recherches sur le muscle bronchique isolé. Action des poisons du sympathique et du para-sympathique. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 100, p. 806, 1929.
- WILMAERS (A.). — Deux cas de somnolence invincible traités par l'éphédrine. *Soc. clin. des Hôp. de Bruxelles*, Séance du 8 mars 1930.
- ZUNZ (E.), VESSELOVSKY (Olga), TAGNOV (S.). — Action de l'éphédrine sur la diurèse. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 112, p. 1545, 1933.

